



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 154 907** <sup>(13)</sup> **A1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 295/12, 413/06, 487/04,**  
**A 61 K 31/40, 31/53, 31/535**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО  
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ  
СССР**

(21), (22) Заявка: 3509108/04, 04.11.1982

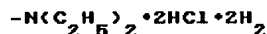
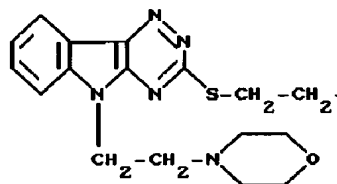
(46) Дата публикации: 20.09.1996

(56) Ссылки: 1. Патент ФРГ N 1645935, кл. 12p  
10/10, опублик. 1972. 2. Авторское  
свидетельство СССР N 978567, кл. C 07 D  
487/04, 1981.

(72) Изобретатель: Виноградов В.М.,  
Томчин А.Б., Каткова Е.Б., Катков В.Ф.

(54) **ДИГИДРОХЛОРИД**  
**3-(2-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛТИО)-5-(2-МОРФОЛИНОЭТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИНО(5,6-В)ИНДОЛА,** ОБЛАДАЮЩИЙ  
СТРЕССПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57)  
Дигидрохлорид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-  
-5-(2-морфолиноэтил)-1,2,4-триазино (5,6-в)  
индола формулы



обладающий стресс-протективной  
активностью.

SU 1154907 A1

SU 1154907 A1



$$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$$

Пример. Смешивают 4,12 г (13,7 ммоль) 3-/2-диэтиламиноэтилглю-1,2,4-триазино/5,6-в / индола с 15 безводного диметилформамида и постепенно при перемешивании и наружном охлаждении, поддерживая температуру 20 °С, прибавляют 0,395 г /16,4 ммоль/ порошкообразного глрида натрия. Одновременно таким же образом готовят раствор 2-морфолиноэтилбромиды путем добавления 0,461 г /19,3 ммоль/ глрида натрия к смеси 4,88 г/17,7 ммоль/ глридомида 2-морфолиноэтилбромиды и 15 мл безводного диметилформамида. Полученные растворы смешивают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. При этом раствор приобретает темно-красную окраску. Растворитель отгоняют при нагревании на водяной бане /температура бани 50-60 °С/ под вакуумом. Остаток перемешивают с 50 мл изопропилового спирта, осадок бромиды натрия отфильтровывают и фильтрат при перемешивании насыщают газообразным безводным хлористым водородом. Выпавший осадок продукта реакции отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом /2x1 мл/, эфиром /2x5 мл/ и сушат в вакуум-экскаторе над фосфорным ангидридом. Из фильтрата при выдерживании в течение 36 ч при

К концу 2 суточного эксперимента определяли общую поведенческую

активность /по тесту "открытого поля"/; состояние высшей нервной деятельности /по тесту выработки условной реакции избегания в водном V-образном лабиринте/; количество язв на слизистой оболочке желудка; массовый коэффициент надпочечников.

Соединения вводили четырехкратно (два раза в сутки) в оптимальных дозах (диазепам 1 мг/кг; соединение I- 5 мг/кг) внутривбрюшинно в объеме 2,5 мл/кг животным, находившимся в экстремальных условиях /первая группа/. Контрольные животные получали физиологический раствор в экстремальных /вторая группа/ и обычных условиях /третья группа/ в те же сроки и в том же объеме.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1. Двухсуточное воздействие экстремальных факторов привело к существенному ухудшению всех исследованных показателей, развитию основных патофизиологических проявлений стресс-синдрома. При этом отмечено снижение общей поведенческой активности на 46% скорости обучения на 53%. Отмечено также язвообразование на слизистой оболочке желудка /5,0-0,8/ и увеличение массового коэффициента надпочечников на 28% по сравнению с интактными животными.

Введение диазепама способствовало уменьшению основных патофизиологических проявлений стресс-синдрома: уменьшило язвообразование на слизистой оболочке желудка и гипертрофию надпочечников /табл. 1/, однако его применение привело к еще большему ухудшению показателей высшей нервной деятельности. Введение соединения I также способствовало уменьшению язвообразования на слизистой оболочке желудка и гипертрофии надпочечников, но в отличие от диазепама достоверно улучшило высшую нервную деятельность в

экстремальных условиях, о чем свидетельствуют данные табл. 2.

Острую токсичность соединения I определяли на мышах, вводя его внутривбрюшинно. Статистическую обработку полученных данных проводили по методу Беренса. Найдено, что ЛД<sub>50</sub> соединения I равно 200 мг/кг /рабочая доза вещества составляет 1/40 от ЛД<sub>50</sub>/.

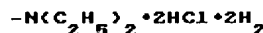
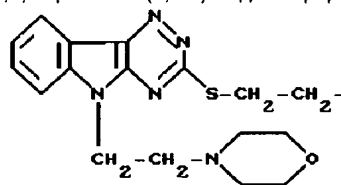
Таким образом, дигидрохлорид 3-(2-диэтиламиноэтилтио)-5-(2-морфолиноэтил)-1,2,4-триазино[5,6-в] индола обладает выраженной стресс-протективной активностью, которая сопровождается положительным влиянием на высшую нервную деятельность животных в экстремальных условиях, что выгодно отличает его от известного препарата диазепама, стресс-протективная активность которого сопровождается депримирующим влиянием на ЦНС.

Вещество обладает низкой токсичностью и достаточной фармакологической широтой и может найти применение в качестве стресс-протективного средства.

### Формула изобретения:

Дигидрохлорид

3-(2-диэтиламиноэтилтио)-5-(2-морфолиноэтил)-1,2,4-триазино [5,6-в] индола формулы



обладающий стресс-протективной активностью.

Таблица 1

Влияние соединения I на функциональную активность ЦНС и основные проявления стресс-синдрома в условиях хронического стресса

Показатель	Животные		
	Получавшие соедине- ние 1	Контрольные	Интактные
Общая поведенче- ская активность, балл	40,5±8,5*	22,8±6,0	54,8±4,5
% от интактных	74±16	42±11	100
Количество попыток до достижения крите- рия обученности УРИ	3,50±0,30*	6,00±0,50	3,00±0,50
% от интактных	86±12	50±6	100
Количество обшибок за время обучения	4,3±0,5*	6,3±0,8	3,8±0,5
% от интактных	113±13	166±21	100
Количество язв на слизистой оболочке желудка	2,8±0,6*	9,3±1,4	-
% от контроля	30±6	100	-
Массовый коэффици- ент надпочечников, г/кг исходной массы	0,219±0,009*	0,252±0,008	0,204±0,06
% от интактных	107±4	124±4	100

\* Отличие от показателей контрольных животных достоверно при  $p \leq 0,05$ .

SU 1154907 A1

SU 1154907 A1

Таблица 2

Влияние диазепама на функциональную активность ЦНС и основные проявления стресс-синдрома в условиях хронического стресса

Показатель	Животные		
	Получавшие соедине- ние 1	Контрольные	Интактные
Общая поведенче- ская активность, балл	34,3±3,8	29,3±5,9	54,5±2,4
% от интактных	63±7	54±10	100
Количество попыток до достижения крите- рия обученности УРИ	7,25±0,80*	4,75±0,50	2,25±0,8
% от интактных	31±11	47±20	100
Количество ошибок за время обучения	6,5±1,2*	4,3±0,6	4,0±0,6
% от интактных	162±30	108±20	100
Количество язв на слизистой желудка	1,0±0,5*	5,0±0,8	-
% от контроля	20±10	100	-
Массовый коэффици- ент надпочечников, г/кг исходной массы			
% от интактных	0,276±0,0024 117±10	0,392±0,025 128±10	0,236±0,012 100

\* Отличие от показателей контрольных животных достоверно при  $p \leq 0,05$ .

SU 1154907 A1

SU 1154907 A1